

Family list

30 family members for:

W09515312

Derived from 22 applications.

- 1 **N-SUBSTITUIERTE AZABICYCLOHEPTAN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG, Z.B., ALS NEUROLEPTIKA**
Publication info: **AT244222T T** - 2003-07-15
- 2 **N-substituted azabicycloheptane derivatives used, for example, as neuroleptics**
Publication info: **AU679812 B2** - 1997-07-10
- 3 **N-substituted azabicycloheptane derivatives used, for example, as neuroleptics**
Publication info: **AU1067195 A** - 1995-06-19
- 4 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **BR9408244 A** - 1997-05-27
- 5 **N-SUBSTITUTED AZABICYCLOHEPTANE DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND USE**
Publication info: **CA2176962 A1** - 1995-06-08
- 6 **N-substituted azabicycloheptane derivatives their preparation and use**
Publication info: **CN1054844C C** - 2000-07-26
CN1136807 A - 1996-11-27
- 7 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **DE4341402 A1** - 1995-06-08
- 8 **N-SUBSTITUIERTE AZABICYCLOHEPTAN-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG, Z.B., ALS NEUROLEPTIKA**
Publication info: **DE59410304D D1** - 2003-08-07
- 9 **N-SUBSTITUTED AZABICYCLOHEPTANE DERIVATIVES USED, FOR EXAMPLE, AS NEUROLEPTICS**
Publication info: **EP0740658 A1** - 1996-11-06
EP0740658 B1 - 2003-07-02
- 10 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **ES2202348T T3** - 2004-04-01
- 11 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **FI962323 A** - 1996-06-03
FI962323D D0 - 1996-06-03
- 12 **N-SUBSTITUTED AZABICYCLOHEPTANE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND USE THEREOF**
Publication info: **HR940960 A1** - 1997-10-31
- 13 **N-SUBSTITUTED AZABICYCLOHEPTANE DERIVATIVES AND USE OF THEM, FOR EXAMPLE, AS NEUROLEPTICS**
Publication info: **HU75315 A2** - 1997-05-28
HU220070 B - 2001-10-28
HU9601511D D0 - 1996-07-29
- 14 **N-substituted azabicycloheptane derivatives**
Publication info: **IL111862 A** - 1999-03-12
IL111862D D0 - 1995-03-15
- 15 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **JP9505820T T** - 1997-06-10
- 16 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **NO306400B B1** - 1999-11-01
NO962285 A - 1996-06-03
NO962285D D0 - 1996-06-03
- 17 **N-SUBSTITUTED 3-AZABICYCLO[3.2.0]HEPTANE DERIVATIVES**
Publication info: **NZ276411 A** - 1997-11-24
- 18 **N-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF AZABICYCLOHEPTANE**
Publication info: **PL314840 A1** - 1996-09-30
- 19 **N-SUBSTITUTED 3-AZABICYCLO[3.2.0]HEPTANE DERIVATIVES**
Publication info: **RU2136678 C1** - 1999-09-10
- 20 **N-substituted azabicycloheptane derivatives, their preparation and use**
Publication info: **US5616705 A** - 1997-04-01

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)



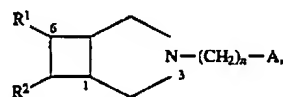
US005616705A

United States Patent [19]**Steiner et al.**[11] **Patent Number:** **5,616,705**[45] **Date of Patent:** **Apr. 1, 1997**[54] **N-SUBSTITUTED AZABICYCLOHEPTANE
DERIVATIVES, THEIR PREPARATION AND
USE**[75] **Inventors:** **Gerd Steiner, Kirchheim; Rainer
Munschauer, Neustadt; Liliane Unger,
Ludwigshafen; Hans-Jürgen
Teschendorf, Dudenhofen; Thomas
Höger, Edingen-Neckarhausen, all of
Germany**[73] **Assignee:** **BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen, Germany**[21] **Appl. No.:** **632,398**[22] **PCT Filed:** **Nov. 26, 1994**[86] **PCT No.:** **PCT/EP94/03910**§ 371 Date: **Apr. 19, 1996**§ 102(c) Date: **Apr. 19, 1996**[87] **PCT Pub. No.:** **WO95/15312****PCT Pub. Date: Jun. 8, 1995**[30] **Foreign Application Priority Data**

Dec. 4, 1993 [DE] Germany 43 41 402.8

[51] **Int. Cl.⁶** **C07D 209/52**[52] **U.S. Cl.** **544/105; 544/230; 544/318;
544/349; 546/183; 546/221; 548/208; 548/230;
548/362.5; 548/411; 548/434; 548/454**[58] **Field of Search** **544/105, 230,
544/318, 349; 546/183, 221; 548/208, 230,
362.5, 411, 434, 454**[56] **References Cited****FOREIGN PATENT DOCUMENTS**4219973 12/1993 Germany .
9218480 10/1992 WIPO .
9515312 6/1995 WIPO .*Primary Examiner*—Johann Richter*Assistant Examiner*—Jane C. Oswiecki*Attorney, Agent, or Firm*—Kcil & Weinkauff[57] **ABSTRACT**

Compounds of the formula I



where the substituents have the meanings given in the description, and their preparation are described. The novel compounds are suitable for the control of diseases.

2 Claims, No Drawings

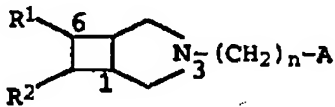
PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



B11

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 209/52, A61K 31/40, C07D 409/04, 209/90, 403/06, 409/06, 405/06, 403/04, 413/06, 209/46, 209/96, 409/14		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/15312
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 8. Juni 1995 (08.06.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/03910		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SI, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 26. November 1994 (26.11.94)			
(30) Prioritätsdaten: P 43 41 402.8 4. December 1993 (04.12.93) DE		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STEINER, Gerd [DE/DE]; Oberer Waldweg 1, D-67281 Kirchheim (DE). MUN-SCHAUER, Rainer [DE/DE]; Kiefernweg 2, D-67434 Neustadt (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse 129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Dudenhofen (DE). HÖGER, Thomas [DE/DE]; Rathenaus-trasse 12, D-68535 Edingen-Neckarhausen (DE).			
(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).			
(54) Title: N-SUBSTITUTED AZABICYCLOHEPTANE DERIVATIVES USED, FOR EXAMPLE, AS NEUROLEPTICS			
(54) Bezeichnung: N-SUBSTITUIERTE AZABICYCLOHEPTAN-DERIVATE WIE Z.B. NEUROLEPTIKA			
(57) Abstract			
The invention pertains to compounds of formula (I) where the substituents are as indicated in the description, and to their preparation. The new compounds can be used to combat diseases.			
(57) Zusammenfassung			
Es werden Verbindungen der Formel (I), worin die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

N-SUBSTITUIERTE AZABICYCLOHEPTAN-DERIVATIVE WIE Z.B. NEUROLEPTIKA

5 Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue N-substituierte Azabicycloheptan-Derivate, deren Herstellung und Verwendung zur Herstellung von Pharmaka.

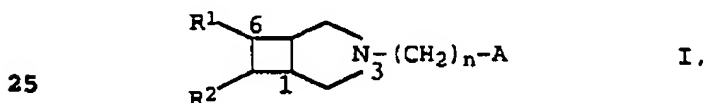
10

Es ist bekannt, daß basisch substituierte Butyrophenon-Derivate bzw. Benzoesäureamid-Derivate Wirkungen als Neuroleptika bzw. Gehirnprotektiva aufweisen (US 4 605 655, EP 410 114, DE 12 89 845, EP 400 661, DE 29 41 880, EP 190 472,

15 DE 42 19 973).

Hierbei scheinen die beobachteten Affinitäten zu Dopamin- und Serotonin-Rezeptorsubtypen eine besondere Rolle zu spielen.

20 Es wurde nun gefunden, daß N-substituierte 3-Azabicyclo[3.2.0]-heptan-Derivate der Formel I



worin

30 R¹ eine gegebenenfalls durch Halogenatome, C₁-C₄-Alkyl, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁-C₄-Alkoxy-, Amino-, Monomethylamino-, Dimethylamino-, Cyano- oder Nitrogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Thienylgruppe bedeutet,

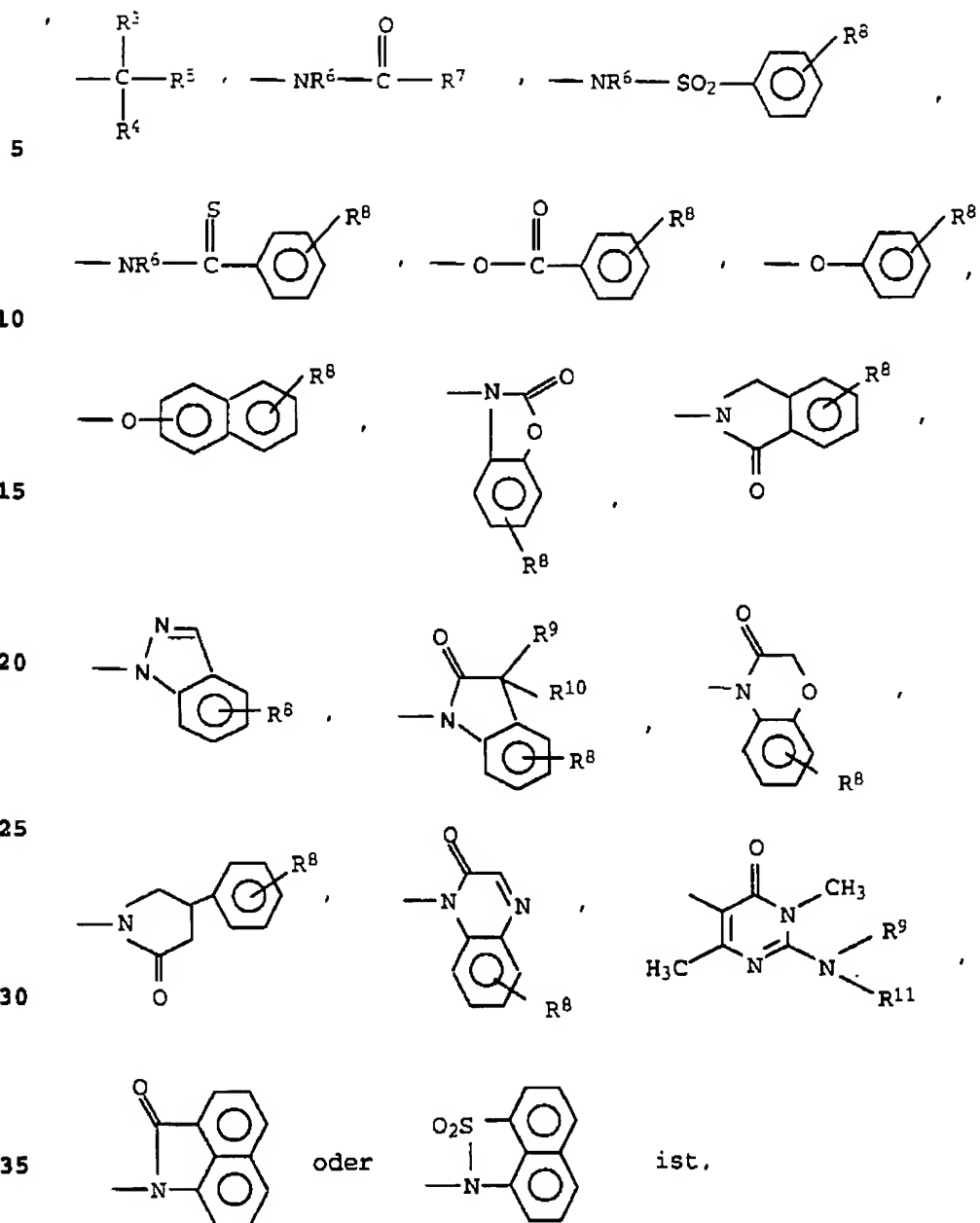
35 R² ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Halogen, Methoxy, Hydroxy oder Amino substituierte Phenylgruppe ist,

n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

40 A ein Wasserstoffatom oder einer der Reste

45

2



40

R^3 ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxyrest darstellt,
 R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet oder
 R^3 und R^4 zusammen ein Sauerstoffatom darstellen,

45

3

- R⁵ eine gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituierte Thienyl- oder Naphthylgruppe bedeutet,
- R⁶ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,
- 5 R⁷ eine durch Fluor, Chlor, Hydroxy oder Methoxy disubstituierte oder durch Amino, C₁₋₄-Alkylamino oder Di-C₁₋₄-alkylamino monosubstituierte Phenylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Nitro substituierte Thienyl-, Naphthyl-, 10 Benzofuryl-, Benzothienyl-, Indolyl-, N-Methylindolyl- oder Indenylgruppe oder eine C₃- bis C₆-Cycloalkylgruppe bedeutet,
- R⁸ Wasserstoff, Fluor, Chlor, C₁₋₄-Alkyl, Methoxy oder Amino bedeutet,
- 15 R⁹ Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt und
- R¹⁰ Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt oder
- R⁹ und R¹⁰ zusammen mit dem Ring-C-Atom einen Spirocyclopropanring darstellen,
- 20 R¹¹ einen gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituierten Phenyl- bzw. Benzylrest oder eine Cyanogruppe darstellt,
- und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.
- 25 In der Formel I haben die Substituenten R¹ bis R¹⁰ sowie n vorzugsweise folgende Bedeutungen:
- 30 R¹: Phenyl und Thienyl, gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Jod, Methoxy, Trifluormethyl oder Nitro substituiert
- R²: Wasserstoff
- n: 1 und 2
- 35 R³: Wasserstoff
- R⁴: Wasserstoff
- R⁵: 1-Naphthyl
- R⁶: Wasserstoff
- R⁷: o-Aminophenyl, o-N-Methylaminophenyl, 5-Chlor-thien-1-yl, 40 1-Naphthyl, 3-Indenyl, Cyclohexyl, 3-Chlor-1-benzothien-2-yl
- R⁸: Wasserstoff
- R⁹: Wasserstoff, Methyl
- R¹⁰: Wasserstoff, Methyl
- R¹¹: Phenyl.
- 45

4

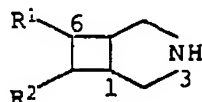
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I lassen sich herstellen, indem man eine Verbindung der Formel II



5

in der A und n die angegebenen Bedeutungen haben und Nu eine nukleofuge Abgangsgruppe darstellt, mit einem 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan Derivat der Formel III

10



III

15 worin

R¹ eine gegebenenfalls durch Halogenatome, C₁-C₄-Alkyl-, Trifluormethyl, Hydroxy-, C₁-C₄-Alkoxy-, Amino-, Monomethylamino-, Dimethylamino-, Cyano- oder Nitrogruppen mono- oder
20 disubstituierte Phenyl- oder Thienylgruppe bedeutet und

R² ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Halogen, Methoxy, Hydroxy oder Amino substituierte Phenylgruppe ist,

25 umgesetzt und die so erhaltenen Verbindungen gegebenenfalls in ihre Säureadditionssalze mit physiologisch verträglichen Säuren überführt.

Als nukleofuge Abgangsgruppe für Nu kommen vorzugsweise Halogenatome, insbesondere Brom oder Chlor, in Betracht.
30

Die Umsetzung erfolgt zweckmäßig in Gegenwart einer inerten Base, wie Triethylamin oder Kaliumcarbonat, als säurebindendes Mittel in einem inerten Lösungsmittel, wie einem cyclischen gesättigten
35 Ether, insbesondere Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder einem Benzolkohlenwasserstoff, wie Toluol oder Xylol.

Die Umsetzung erfolgt in der Regel bei Temperaturen von 20 bis 150°C, und ist im allgemeinen innerhalb von 1 bis 10 Stunden
40 beendet.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können entweder durch Umkristallisation aus den üblichen organischen Lösungsmitteln, bevorzugt aus einem niederen Alkohol, wie Ethanol, um-
45 kristallisiert oder durch Säulenchromatographie gereinigt werden.

5

Racemate lassen sich in einfacher Weise durch klassische Spaltung mit optisch aktiven Carbonsäuren, z.B. Weinsäure-Derivaten, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. niederen Alkoholen, in die Enantiomeren auftrennen.

5

Die freien 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan-Derivate der Formel I können in üblicher Weise in das Säureadditionssalz einer pharmakologisch verträglichen Säure überführt werden, vorzugsweise durch Versetzen einer Lösung mit einem Äquivalent der entsprechenden

10 Säure. Pharmazeutisch verträgliche Säuren sind beispielsweise Salzsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Methansulfonsäure, Amidosulfonsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Oxalsäure, Weinsäure oder Zitronensäure.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie können als Neuroleptika (insbesondere atypische), Antidepressiva, Sedative, Hypnotika, ZNS-Protectiva oder Muskelrelaxantien Verwendung finden. Mehrere der genannten Wirkungsqualitäten können kombiniert bei einer erfindungsgemäßen

20 Verbindung auftreten. Der pharmakologische Wirkungsnachweis erfolgt sowohl in vivo wie auch in vitro, wobei die Substanzcharakterisierung insbesondere durch die teilweise sehr hohe und selektive Affinität zu Rezeptor-Subtypen, z.B. Dopamin D₁-, D₂-, D₃- und vor allem D₄-Rezeptoren; Serotonin 1A-, 1D- und 2-Rezeptoren;

25 Alpha 1- und 2-Rezeptoren; Histamin 1- sowie Muscarin-Rezeptoren, möglich ist.

Für die in vivo Charakterisierung der neuen Substanzen wurden folgende Methoden herangezogen:

30

a) Beeinflussung der Orientierungsmotilität

Mäuse zeigen in einer neuen Umgebung ein vermehrtes Explorationsverhalten, das sich in einer gesteigerten motorischen Aktivität äußert. Diese motorische Aktivität wird in Licht-

35

ED50: Dosis, die die motorische Aktivität im Vergleich zu Placebo-behandelten Kontrollen um 50 % reduziert.

40

45

b) Apomorphin-Antagonismus

- Weibliche NMRI-Mäuse erhalten 1,21 mg/kg Apomorphin s.c.
- 5 Apomorphin führt in dieser Dosis zu einer motorischen Aktivierung, die sich, wenn man die Tiere in Maschendrahtkäfigen hält, in einem permanenten Klettern äußert. Das Klettern wird mit einem Score bewertet (alle 2 min während 30 min):
- 0: Tier hat vier Pfoten am Boden
- 10 1: Tier hat zwei Pfoten am Draht
- 2: Tier hat vier Pfoten am Draht (klettert).
- Durch Vorbehandlung mit Antipsychotika ist das Kletterverhalten zu hemmen.
- ED50: Dosis, die die Kletteraktivität der Tiere im Vergleich
- 15 zu Placebo-behandelten Kontrollen um 50 % hemmt.

c) L-5-HTP-Antagonismus

- Weibliche Sprague-Dawley-Ratten erhalten L-5-HTP in einer
- 20 Dosis von 316 mg/kg i.p. Die Tiere entwickeln darauf ein Erregungssyndrom, von dem Symptome
- for paw treading und
 - tremor
- mit Hilfe eines Scores (0 = nicht vorhanden, 1 = mäßig,
- 25 2 = deutlich ausgeprägt) alle 10 min in der Zeit von 20 bis 60 min nach L-5-HTP-Gabe bewertet werden. Im Mittel wird nach L-5-HTP-Gabe ein Score von 17 erreicht. Die Prüfsubstanzen p.o. werden 60 min vor L-5-HTP gegeben. Als ED50 wird die Dosis errechnet, die im Mittel den Kontrollscore um 50 % ver-
- 30 mindert.

- Die aufgeführten Methoden sind geeignet, Substanzen als Antipsychotika zu charakterisieren. Mit der Hemmung des L-5-HTP-Syndroms kann eine Serotonin-antagonistische Wirkung aufgezeigt
- 35 werden, eine Wirkungsqualität, wie sie für die sogenannten atypischen Neuroleptika charakteristisch ist.

- Die erfindungsgemäßen Substanzen zeigen in diesen Tests eine gute Wirkung.

- 40 Die Erfindung betrifft dementsprechend auch ein therapeutisches Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der Formel I oder deren pharmakologisch verträgliches Säureadditionssalz als Wirkstoff neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln,
- 45 sowie die Verwendung der neuen Verbindungen bei der Bekämpfung von Krankheiten.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral, intravenös oder intramuskulär verabfolgt werden.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis zwischen etwa 1 und 100 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und zwischen 0,1 und 10 mg/kg Körpergewicht bei parenteraler Gabe.

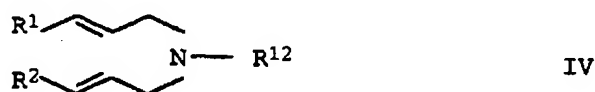
- 10 Die neuen Verbindungen können in gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit
- 15 den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al:
- 20 Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die als Ausgangsstoffe für die Synthese der neuen Verbindungen

25 benötigten Substanzen der Formel II sind bekannt oder lassen sich nach literaturbekannten Methoden herstellen.

Die Substanzen der Formel III lassen sich herstellen, indem man ein Amin der Formel IV

30



35

worin R¹ und R² die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und R¹² Wasserstoff, Acetyl, Benzyl oder Trifluoracetyl bedeutet, photochemisch einer 2+2 Cycloaddition unterwirft und anschließend gegebenenfalls eine Acyl- oder Benzylgruppe abspaltet.

40

Die Photoreaktion gelingt gut in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Aceton, bei Temperaturen von 20 bis 80°C. Als Lichtquelle eignet sich besonders gut eine Quecksilberhochdrucklampe. Es ist gegebenenfalls vorteilhaft, die Photocycloaddition in

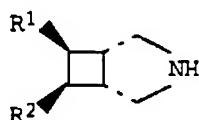
45 einer Quarzapparatur unter einer Stickstoffatmosphäre gegebenen-

8

falls unter Zusatz von etwa 1 Mol Salzsäure pro Mol Amin durchzuführen.

Die Photocycloaddition verläuft in den meisten Fällen hochdiastereoselektiv zu den bicyclischen Verbindungen III mit der exo-Konfiguration bezüglich R^1 und R^2 :

10



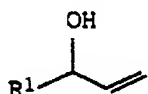
Durch Racematspaltung, z.B. mit optisch aktiven Weinsäure-Derivaten, lassen sich die beiden Enantiomeren rein isolieren.

15

Die Abspaltung eines Acylrestes (R^{12}) erfolgt zweckmäßig durch Verseifung nach bekannten Methoden. Analoges gilt für die Abspaltung des Benzylrestes.

20 Die Amine der Formel IV sind literaturbekannt oder lassen sich herstellen, indem man entweder einen Aldehyd R^1 -CHO mit Vinylmagnesiumchlorid zum Allylalkohol V

25



V

umsetzt, anschließend mit Chlorwasserstoff zum Allylchlorid VI

30



VI

umlagert und zuletzt mit dem entsprechenden Allylamin VII

35



VII

umsetzt, oder man unterzieht einen Zimtaldehyd VIII

40



VIII

direkt der reduktiven Aminierung mit dem Allylamin VII.

45

Die folgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung:

A) Herstellung der Ausgangsmaterialien

5

1. *exo*-6-(*p*-Fluor)-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

10

19,4 g (102 mM) *N*-Allyl-*N*-[3-(4-fluorphenyl)allyl]amin in 130 ml Aceton wurden mit 130 ml 10 %iger Salzsäure sowie mit 600 mg Michlers Keton versetzt und unter Stickstoff 55 h mit einer 150 Watt Quecksilber-Hochdrucklampe in einer Quarzapparatur bei Raumtemperatur bestrahlt. Anschließend engte man den Reaktionsansatz ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser. Man stellte mit wäßriger Ammoniaklösung alkalisch und extrahierte die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid nach. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Ausbeute 19,3 g (99 %), Schmp. 165-166°C (Maleinat).

15

20

25

Zur Trennung der Antipoden versetzte man 15,0 g (78,5 mM) des Racemats mit einer Lösung von 31,7 g (78,5 mM (-)-Di-*O*-toluoyl-*L*-weinsäure in 300 ml siedendem Ethanol. Die beim Abkühlen unter Rühren ausfallenden Kristalle (13,8 g) wurden unter Nachwaschen mit Ethanol abgesaugt und aus 200 ml Ethanol unter Zusatz von 200 ml Wasser umkristallisiert. Freisetzen der Base lieferte den (+)-Antipoden (5,5 g) mit $[\alpha]_D = + 97,0^\circ$ (EtOH, $c = 0,969$).

30

35

Aus der obigen Mutterlauge kristallisierten über Nacht 14,2 g eines Salzes, das aus 400 ml Ethanol (Abfiltrieren des unlöslichen Anteils in der Siedehitze) umkristallisiert wurde (Einengen auf 300 ml). Freisetzen der Base ergab 4,0 g des (-)-Antipoden, $[\alpha]_D = - 96,0^\circ$ (EtOH, $c = 0,940$).

40

Die *exo*-Phenyl-Konfigurationen wurden mittels Röntgenstrukturanalyse nachgewiesen.

2. *exo*-6-Phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

45

50,0 g (28,9 mM) *N*-Cinnamyl-*N*-allylamin in 1600 ml Aceton wurden mit 300 ml 10 %iger Salzsäure versetzt und unter Stickstoff 48 h mit einer 150 Watt Quecksilber-Hochdrucklampe in einer Quarzapparatur bei Raumtemperatur bestrahlt. Anschließend engte man den Reaktionsansatz ein

10

und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser. Man stellte mit wäßriger Ammoniaklösung alkalisch und extrahierte die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid nach. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Ausbeute 49,0 g (98 %) viskoses Öl, Schmp. 177 bis 178°C (Maleinat).

3. exo-6,7-Diphenyl-3-benzyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

70,0 g (206 mM) Bis-(N-Cinnamyl)-benzylamin in 2500 ml Aceton wurden mit 0,8 g Michlers Keton versetzt und unter Stickstoff 25 h mit einer 150 Watt Quecksilber-Hochdrucklampe in einer Duranglasapparatur bei Raumtemperatur bestrahlt. Anschließend engte man den Reaktionsansatz ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser. Man stellte mit wäßriger Ammoniaklösung alkalisch und extrahierte die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid nach. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Die Reinigung des Rohproduktes (65,0 g) erfolgte durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Toluol, Ethanol 98/2). Man erhielt 58,0 g (83 %) Produkt, Schmp.: 230-232°C (Hydrochlorid).

4. exo-6,7-Diphenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

Zu 12,0 g (35,4 mM) exo-6,7-Diphenyl-3-benzyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in einer Mischung aus 300 ml n-Propanol und 16 ml Wasser wurden 16,0 g (254 mM) Ammoniumformiat sowie 2,0 g Palladium (10 %) auf Kohle gegeben und die Reaktionsmischung 4 h am Rückfluß gekocht (Entwicklung von Kohlendioxid). Nach dem Abkühlen saugte man vom Katalysator ab, wusch mit Propanol und Methylenchlorid nach und engte das Filtrat ein. Man verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser, stellte mit wäßriger Ammoniaklösung alkalisch und extrahierte die wäßrige Phase noch zweimal mit Methylenchlorid nach. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhielt 8,1 g (92 %) Produkt, Schmp. 140 bis 142°C (Maleinat).

11

5. exo-6-Phenyl-3-benzyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

5 9,2 g (35,0 mM) N-Cinnamyl-N-allyl-benzylamin in 1100 ml
Aceton wurden mit 100 mg Michlers Keton versetzt und
unter Stickstoff 5 h mit einer 150 Watt Quecksilber-Hoch-
drucklampe in einer Duranglasapparatur bei Raumtemperatur
bestrahlt. Anschließend engte man den Reaktionsansatz
ein. Die Reinigung des Rohproduktes (9,4 g) erfolgte
10 durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methy-
lenchlorid/Methanol 98/2). Man erhielt 3,3 g (36 %)
Produkt, Schmp.: 126-128°C (Maleinat).

6. 2,2,2-Trifluoro-1-[exo-6-(3-pyridyl)-3-azabicyclo[3.2.0]-
hept-3-yl]-ethanon

15 14,0 g (51,8 mM) N-Allyl,2,2,2-trifluoro-N-[3-
(3-pyridyl)-allyl]-acetamid wurden in 140 ml Aceton ge-
löst, mit 30 ml 10 %iger wäßriger Salzsäure versetzt und
unter Stickstoff 48 h mit einer 150 Watt Quecksilber-
20 Hochdrucklampe in einer Duranglasapparatur bei Raumtem-
peratur bestrahlt. Danach wurde die Reaktionslösung ein-
geengt, in 150 ml Wasser aufgenommen und mit wäßriger
Ammoniaklösung auf pH 8-9 eingestellt. Die wäßrige Phase
wurde zweimal mit tert.-Butylmethylether extrahiert, die
25 vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat ge-
trocknet und eingeeengt. Der verbleibende Rückstand wurde
über Säulenchromatographie (Kieselgel, Methylenchlorid +
2 % Methanol) fraktioniert. Man erhielt 6,2 g (42 %)
unverändertes N-Allyl-2,2,2-trifluoro-N-[3-(3-pyridyl)-
30 allyl]-acetamid und 3,7 g (26 %) 2,2,2-Trifluoro-1-
[exo-6-(3-pyridyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]-ethanon
als dunkles Öl.

7. exo-6-(3-Pyridyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

35 Zur Lösung von 3,7 g (13,7 mM) 2,2,2-Trifluoro-1-[exo-
6-(3-pyridyl)-3-azabicyclo[3.2.0]hept-3-yl]-ethanon in
50 ml Ethanol wurden 2,5 g Kaliumhydroxid-Plättchen
gegeben. Die Reaktionslösung wurde noch 2 h bei Raum-
40 temperatur nachgerührt und anschließend auf 100 ml Eis-
wasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit
tert.-Butyl-methylether extrahiert, die vereinigten
organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet
und eingeeengt. Ausbeute 2,3 (96 %) gelbes Öl,
45 Schmp. 202-205°C (Hydrochlorid).

12

Analog lassen sich folgende Substanzen herstellen:

8. exo-6-(m-Fluor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan
9. exo-6-(o-Fluor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan,
5 Schmp. 118-120°C (Maleinat)
10. exo-6-(p-Chlor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan,
 Schmp. 152-154°C (Maleinat)
11. exo-6-(m-Chlor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan
 Schmp. 130-132°C (Maleinat)
12. exo-6-(p-Methoxy-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan
13. exo-6-(m-Methoxy-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan
14. exo-6-(p-Nitro-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan
10 Schmp. 158-160°C (Maleinat)
15. exo-6-(m-Nitro-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan
16. exo-6-(p-Trifluormethyl-phenyl)-3-azabicyclo-
15 [3.2.0]heptan, Schmp. 155-156°C (Maleinat)
17. exo-6-(m-Trifluormethyl-phenyl)-3-azabicyclo-
 [3.2.0]heptan
18. exo-6-(3,4-Difluor-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]-
20 heptan
19. exo-6-(3,5-Dichlor-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]-
 heptan, Schmp. > 250°C (Hydrochlorid)
20. exo-6-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]-
 heptan
21. exo-6-(m-Hydroxy-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan
22. exo-6-(p-Hydroxy-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan
23. exo-6-(3,4-Dihydroxy-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]-
25 heptan
24. exo-6-(p-Methyl-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan
25. exo-6-(m-Methyl-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan
26. exo-6-(p-t-Butyl-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan,
30 Schmp. > 255°C (Hydrochlorid)
27. exo-6-(m-Amino-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan
28. exo-6-(p-Amino-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan
29. exo-6-(p-Cyano-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan,
35 Schmp. 168-170°C (Maleinat)
30. exo-6-Thien-2-yl-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan,
 Schmp. 180-182°C (Hydrochlorid)
31. exo-6-Thien-3-yl-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan,
40 Schmp. 143-145°C (Hydrochlorid)
32. exo-6-(5-Chlor-thien-2-yl)-3-azabicyclo-[3.2.0]-
 heptan, Schmp. 156-157°C (Maleinat)

B) Herstellung der Endprodukte

Beispiel 1

5

N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]-heptan-3-yl]ethyl)-benzosulfonamid Hydrochlorid

10

3,0 g (15,7 mM) exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in 60 ml Xylol wurden mit 3,5 g (15,7 mM) N-(2-Chlor-ethyl)-benzosulfonamid sowie mit 2,2 g (15,7 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat nebst 0,5 g Kaliumiodid versetzt und unter gutem Rühren 4 h unter Rückfluß gekocht.

15

Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser (pH = 10).

20

Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach einmaligem Nachwaschen mit Wasser und Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt (7,6 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 98/2). Die freie Base nahm man in 30 ml Essigester

25

auf, filtrierte die unlöslichen Flocken ab und versetzte die Etherlösung mit überschüssiger etherischer Salzsäure. Nach 1 h Rühren gab man 150 ml Ether hinzu und ließ über Nacht stehen. Anschließend saugte man die Festkörper in der Kälte ab und wusch das Hydrochlorid mit reichlich Ether nach. Man isolierte 4,1 g (64 %) Produkt, Schmp. 133 bis 135°C.

30

Analog lassen sich herstellen:

35

2. N-(2-[exo-6-Phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]ethyl)-benzosulfonamid, Schmp. 116-118°C (Hydrochlorid),

40

3. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.0]-heptan-3-yl]-ethyl)-N-methyl-benzosulfonamid, Schmp. 63-65°C (Hydrochlorid),

45

4. N-(2-[exo-6-(5-Chlor-thien-2-yl)-3-azabicyclo[3.2.0]-heptan-3-yl]-ethyl)-4-fluor-benzosulfonamid,

5. 3-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-1-phenoxy-propan, Schmp. 128-130°C (Hydrochlorid),

14

6. 2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-1-p-fluor-phenoxy-ethan, Schmp. 177-178°C (Hydrochlorid),
- 5 7. 3-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-1-(1-naphthyloxy)-propan,
8. 3-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-1-p-t-butyl-phenoxy-propan,
- 10 9. 3-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan-3-yl]-1-p-fluor-phenoxy-propan, Schmp. 144-146°C (Tosylat).
- 15 Beispiel 10
- N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-thiobenzamid Tosylat
- 20 2,4 g (7,1 mM) N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid (DE 42 19 973) in 50 ml Toluol wurden mit 1,5 g (3,6 mM) Lawesson-Reagens versetzt und unter gutem Rühren 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein, verteilte
- 25 den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser und stellte mit 10 %iger Natronlauge alkalisch. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt (3,5 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol
- 30 99/1). Man löste die gereinigte freie Base in 150 ml Ether und tropfte unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 1,0 g p-Toluolsulfonsäure in Essigester langsam zu. Das ausgefallene Salz wurde unter Stickstoff abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und unter Stickstoff getrocknet. Man isolierte
- 35 2,7 g (72 %) Produkt als Tosylat, Schmp. 119-122°C.
- Analog lassen sich herstellen:
- 40 11. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-4-fluor-thiobenzamid
12. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-4-chlor-thiobenzamid
- 45

15

Beispiel 13

O-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzoat Maleinat

5

- a) Zu einer Lösung von 11,5 g (142 mM) Chlorethanol in 200 ml THF tropfte man unter gutem Rühren bei Raumtemperatur 20,0 g (142 mM) Benzoylchlorid und anschließend noch 14,4 g (142 mM) Triethylamin hinzu (exotherme Reaktion). Nach 1 h Nachrühren engte man am Rotationsverdampfer ein, verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser und säuerte mit 10 %iger Salzsäure an. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Man isolierte 26,0 g (99 %) 2-Chlor-ethyl-benzoat
- b) 3,0 g (15,7 mM) exo-6-(p-Fluor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in 50 ml Toluol wurden mit 6,0 g (32 mM) 2-Chlor-ethyl-benzoat sowie mit 2,2 g (16 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat nebst 0,4 g Kaliumjodid versetzt und unter gutem Rühren 15 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser. Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 10 zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Das Rohprodukt (8,9 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 99/1). Man löste die gereinigte freie Base (2,8 g) in 150 ml Ether und tropfte unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 1,0 g Maleinsäure in 10 ml Aceton langsam zu. Das ausgefallene Salz wurde unter Stickstoff abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und unter Stickstoff getrocknet. Man isolierte 3,9 g (53 %) Produkt als Maleinat, Schmp. 139-141°C.

30

35

Analog läßt sich herstellen:

40

14. O-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-4-fluor-benzoat.

45

16

Beispiel 15

N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]ethyl)-1H-benzo[cd]indol-2-on

5 2,5 g (13,1 mM) exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in 50 ml Xylol wurden mit 3,0 g (13,1 mM) 1-(2-Chlor-ethyl)-1H-benzo[cd]indol-2-on sowie mit 1,9 g (13,1 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat und 0,5 g Kaliumjodid versetzt
10 und unter gutem Rühren 3 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser (pH = 10). Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nach-
15 extrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Das Rohprodukt (6,0 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 98/2).

Man löste die freie Base (3,4 g) in wenig Essigsäureethyl-
20 ester und versetzte unter Eiskühlung mit überschüssiger etherischer Salzsäure. Durch Zugabe von Diethylether wurde die Fällung vervollständigt und danach 10 min bei 0°C nachgerührt. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde unter Stickstoff abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und danach bei 40°C
25 im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Man erhielt so 2,7 g (49 %) helles Pulver, Schmp. > 250°C (Hydrochlorid).

Analog lassen sich herstellen:

- 30 16. N-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-1H-benzo[cd]indol-2-on, Schmp. 233-235°C (Hydrochlorid),
- 35 17. N-(2-[exo-6-m-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-1H-benzo[cd]indol-2-on,
18. N-(2-[exo-6-m-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-1H-benzo[cd]indol-2-on,
- 40 19. 3,3-Dimethyl-1-(2-[exo-6-p-fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indolinon-2, Schmp. 198-200°C (Hydrochlorid),
- 45 20. 3,3-Dimethyl-1-(2-[exo-6-p-chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indolinon-2, Zersp. 102°C (Maleinat),

17

21. 3,3-Dimethyl-1-(2-[exo-6-m-chlor-phenyl-3-aza-bicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indolinon-2,
- 5 22. 1-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-3,3,5-trimethyl-indolinon-2, Schmp. 227-229°C (Hydrochlorid),
23. 3,4-Dichlor-N-(2-[exo-6-p-nitro-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid,
- 10 24. 2,5-Difluor-N-(2-[exo-6-p-fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid,
25. 2-Amino-N-(2-[exo-6-p-fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid, Schmp. 138-139°C,
- 15 26. 2-Amino-N-(2-[exo-6-p-chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid, Schmp. 127-128°C,
- 20 27. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-methylamino-benzamid, Schmp. 105-110°C (Dihydrochlorid),
- 25 28. N-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-methylamino-benzamid, Zersp. 107°C (Dihydrochlorid),
- 30 29. 3-Amino-N-(2-[exo-6-p-chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid,
- 35 30. 4-Amino-N-(2-[exo-6-p-chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzamid,
31. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-thiophen-2-carbonsäureamid, Schmp. 185-186°C (Hydrochlorid),
- 40 32. 5-Chlor-N-(2-[exo-6-p-fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-thiophen-2-carbonsäureamid, Schmp. 129-131°C,
- 45 33. 5-Chlor-N-(2-[exo-6-p-chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-thiophen-2-carbonsäureamid, Schmp. 136-138°C,

18

34. 5-Chlor-N-(2-[exo-6-(5-chlor-2-thienyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-thiophen-2-carbonsäureamid,
- 5 35. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzo[b]furan-2-carbonsäureamid, Schmp. 250-251°C (Hydrochlorid),
- 10 36. 3-Chlor-N-(2-[exo-6-p-fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzo[b]thiophen-2-carbonsäureamid, Schmp. 104-106°C,
- 15 37. 3-Chlor-N-(2-[exo-6-p-chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzo[b]thiophen-2-carbonsäureamid,
- 20 38. 3-Chlor-N-(2-[exo-6-p-nitro-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzo[b]thiophen-2-carbonsäureamid,
- 25 39. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-inden-3-carbonsäureamid, Schmp. 107-109°C,
- 30 40. N-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-inden-3-carbonsäureamid,
- 35 41. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-cyclopropan-carbonsäureamid, Schmp. 104-105°C,
- 40 42. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-cyclopentan-carbonsäureamid, Schmp. 78-82°C,
- 45 43. N-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-cyclopentan-carbonsäureamid,
44. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-cyclohexan-carbonsäureamid, Schmp. 111-113°C,
- 45 45. N-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-cyclohexan-carbonsäureamid, Schmp. 106-107°C,

19

46. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-naphthalin-1-carbonsäureamid, Schmp. 202-204°C (Hydrochlorid),

5 47. N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indol-2-carbonsäureamid,

48. N-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indol-3-carbonsäureamid,

10

Beispiel 49

exo-6-p-Fluorphenyl-3-[2-(1-naphthyl)-ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan

15

2,5 g (13,1 mM) exo-6-p-Fluorphenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in 50 ml Xylol wurden mit 3,2 g (13,6 mM) 1-(2-Brom-ethyl)-naphthalin sowie mit 1,9 g (13,1 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat und 0,5 g Kaliumjodid versetzt und unter gutem Rühren 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser (pH = 10). Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Das Rohprodukt (6,7 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 97,5/2,5).

20

25

Man löste die freie Base (3,3 g) in Diethylether und wenig Essigsäureethylester und versetzte unter Eiskühlung mit überschüssiger etherischer Salzsäure. Das ausgefallene Hydrochlorid wurde unter Stickstoff abgesaugt, mit Diethylether nachgewaschen und danach bei 40°C im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Man erhielt so 1,2 g (24 %) weißes, feines Pulver, Schmp. 212-214°C (Hydrochlorid).

30

35

Analog lassen sich herstellen:

40 50. exo-6-p-Chlor-phenyl-3-[2-(1-naphthyl)-ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan, Schmp. 215-216°C (Hydrochlorid),

51. exo-6-m-Chlor-phenyl-3-[2-(1-naphthyl)-ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan, Schmp. 185-187°C (Hydrochlorid),

45 52. exo-6-(5-Chlor-2-thienyl)-3-[2-(1-naphthyl)-ethyl]-3-azabicyclo[3.2.0]heptan, Schmp. 209-210°C (Hydrochlorid),

20

53. CC12CC3C(C1)N(C2)C4=CC=C(C=C4)F-3-[2-(2-naphthyl)-ethyl]-3-aza-bicyclo[3.2.0]heptan, Schmp. 163-164°C (Hydrochlorid),
- 5 54. CC12CC3C(C1)N(C2)C4=CC=C(C=C4)F-3-[1-naphthyl-methyl]-3-aza-bicyclo[3.2.0]heptan, Schmp. 114-116°C (Maleinat),
55. CC12CC3C(C1)N(C2)C4=CC=C(C=C4)F-3-[2-naphthyl-methyl]-3-aza-bicyclo[3.2.0]heptan, Schmp. 153-155°C (Hydrochlorid),
- 10 56. 4-(6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)-butan-1-on, Schmp. 197-199°C (Hydrochlorid),
- 15 57. 4-(6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl)-1-(thiophen-2-yl)-butan-1-on, Schmp. 176-177°C (Hydrochlorid).

Beispiel 58

- 20 N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-4-phenyl-pyrrolidinon-2 Tartrat
- a) 25,0 g (131 mM) CC12CC3C(C1)N(C2)C4=CC=C(C=C4)F-3-aza-bicyclo[3.2.0]heptan in 350 ml THF wurden mit 74,0 g (523 mM) 1-Brom-2-chlor-ethan sowie mit 18,0 g (131 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat versetzt und unter gutem Rühren 15 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methyl-t-butyl-ether und Wasser.
- 25 30 Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 10 zweimal mit Methyl-t-butyl-ether nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt (34,8 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid). Man isolierte 21,9 g (66 %) 3-(β-Chlor-ethyl)-exo-6-(p-fluor-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan als hellgelbes Öl.
- 35 40 b) Zu 1,56 g (9,9 mM) 4-Phenyl-pyrrolidinon-2 in 30 ml DMF wurde unter Stickstoff bei Raumtemperatur 0,30 g (9,9 mM) 80 %iges Natriumhydrid eingetragen und die Mischung unter gutem Rühren 1 h auf 120°C geheizt. Nach dem Abkühlen gab man 2,5 g (9,9 mM) 3-(β-Chlor-ethyl)-exo-6-(p-fluor-phenyl)-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan hinzu und ließ nochmals 2 h bei 140°C Badtemperatur nachrühren. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den
- 45

21

Rückstand zwischen Methyl-t-butyl-ether und Wasser. Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 10 zweimal mit Methyl-t-butyl-ether nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt (3,5 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 97/3). Man löste die gereinigte freie Base (2,5 g) in 150 ml Ether und tropfte unter Eiskühlung und Rühren eine Lösung von 1,0 g Weinsäure in 10 ml Ethanol langsam zu. Das ausgefallene Salz wurde unter Stickstoff abgesaugt, mit Ether nachgewaschen und unter Stickstoff getrocknet. Man isolierte 3,2 g (61 %) Produkt als Tartrat, Schmp. 74-77°C.

15 Beispiel 59

N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-benzoxazolinon-2

20 a) 10 g (74 mM) Benzoxazolinon-2 in 150 ml 1,2-Dichlorethan wurden mit 7,1 g (111 mM) Kaliumhydroxidpulver (88 %) sowie 0,5 g Benzyl-triethyl-ammoniumchlorid (TEBAC) versetzt und unter gutem Rühren 4 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser.

30 Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt (11,7 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid). Man isolierte 8,2 g (56 %) N-(2-Chlor)-ethyl-benzoxazolinon-2.

35 b) 2,5 g (13,1 mM) exo-6-(p-Fluor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in 40 ml Xylol wurden mit 3,0 g (15,2 mM) N-(2-Chlor)-ethyl-benzoxazolinon-2 sowie mit 1,8 g (13,1 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat nebst 0,3 g Kaliumjodid versetzt und unter gutem Rühren 7 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser.

45 Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 9 zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeeengt. Das Rohprodukt (6,5 g) reinigte man durch Säulen-

22

chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/
Methanol 98/2). Man isolierte 3,5 g (76 %) Produkt,
Schmp. 138-140°C (Fumarat).

5 Beispiel 60

N-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo-[3.2.0]hep-
tan-3-yl]-ethyl)-isoindolinon

- 10 a) 13,3 g (100 mM) Phthalimidin in 200 ml 1,2-Dichlorethan
wurden mit 9,6 g (150 mM) Kaliumhydroxidpulver (88 %) so-
wie 0,5 g Benzyl-triethyl-ammoniumchlorid (TEBAC) ver-
setzt und unter gutem Rühren 5 h unter Rückfluß gekocht.
15 Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein
und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und
Wasser.

Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 6 zwei-
mal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die or-
ganische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat einge-
engt. Das Rohprodukt (15,0 g) reinigte man durch Säulen-
20 chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/
Methanol 97/3). Man isolierte 9,8 g (50 %) N-(2-Chlor)-
-ethyl-isoindolinon.

- 25 b) 2,5 g (13,1 mM) exo-6-(p-Fluor-phenyl)-3-aza-
bicyclo[3.2.0]heptan in 50 ml Xylol wurden mit 2,75 g
(14,0 mM) N-(2-Chlor)-ethyl-isoindolinon sowie mit 2,0 g
(14,0 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat nebst 0,5 g
30 Kaliumjodid versetzt und unter gutem Rühren 8 h unter
Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotati-
onsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen
Methylenchlorid und Wasser.

35 Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 10 zwei-
mal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die or-
ganische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat einge-
engt. Das Rohprodukt (5,6 g) reinigte man durch Säulen-
chromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/
40 Methanol 96/4). Man isolierte 3,5 g (76 %) Produkt,
Schmp. 223-225°C (Hydrochlorid).

45

23

Analog Beispiel 60 wurde hergestellt:

- 5 61. 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indazol, Schmp. 164-166°C (Hydrochlorid),
62. 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-1,8-naphthalinsultam, Schmp. 206-208°C (Hydrochlorid),
- 10 63. 4-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-1,4-benzoxazin-3-on, Schmp. 166-168°C (Tosylat),
- 15 64. 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-chinoxalin-2(1H)-on, Schmp. 54-56°C (Tartrat)

Beispiel 65

- 20 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indolinon-2
- 25 a) 13,3 g (100 mM) Oxindol in 150 ml 1,2-Dichlorethan wurden mit 11,0 g (173 mM) Kaliumhydroxidpulver (88 %) sowie 0,5 g Benzyl-triethyl-ammoniumchlorid (TEBAC) versetzt und unter gutem Rühren 6 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser.
- 30 Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nach-extrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingeengt. Das Rohprodukt (15,5) g reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 99/1). Man isolierte 7,1 g eines Gemisches von
- 35 N-(2-Chlor)-ethyl-oxindol und des entsprechenden Spirocyclopropyl-Derivates.
- 40 b) 3,4 g (17,8 mM) exo-6-(p-Fluor-phenyl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan in 50 ml Xylol wurden mit 5,2 g des obigen Produktgemisches sowie mit 3,3 g (24,0 mM) fein pulverisiertem Kaliumcarbonat nebst 0,5 g Kaliumjodid versetzt und unter gutem Rühren 9 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer
- 45

24

ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser.

5 Die wäßrige Phase wurde nach Einstellen auf pH = 10 zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsulfat eingengt. Das Rohprodukt (8,4 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 99/1). Man isolierte 3,5 g eines Produkt-

10 gemisches (1:1), das nochmals zur Feinauftrennung einer Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel n-Hexan/Essigester 1/1) unterworfen wurde.

Man isolierte als polare Substanz 1,9 g (31 %) 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-indolinon-2, Schm. 91-93°C (Tartrat).

15

Beispiel 66

20 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-spiro[cyclopropan-1',3-indolinon-2]

Als unpolare Komponente des Produktgemisches aus Beispiel 65b isolierte man 1,4 g (21 %) 1-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-spiro[cyclopropan-1',3-indolinon-2], das sich nach Überführung ins Tartrat-Salz ab 129°C zersetzte.

25

Beispiel 67

30 5-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon

3,0 g (15,7 mM) exo-6-p-Fluor-phenyl-7-methyl-1,5-cis-3,7-diazabicyclo[3.3.0]octan in 60 ml Xylol wurden mit 4,4 g (15,7 mM) 5-β-Chlorethyl-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon (hergestellt aus Phenylguanidin und α-Acetyl-γ-butyrolacton entsprechend der Synthesen in EP 110 435) sowie mit 2,2 g (15,7 mM) fein pulverisiertem

35

40 Kaliumcarbonat und 0,4 g Kaliumjodid versetzt und unter gutem Rühren 10 h unter Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen engte man am Rotationsverdampfer ein und verteilte den Rückstand zwischen Methylenchlorid und Wasser (pH = 10, Absaugen der unlöslichen Flocken). Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Methylenchlorid nachextrahiert und darauf die organische Phase nach dem Trocknen mit Natriumsul-

45

25

fat eingengt. Das Rohprodukt (8,2 g) reinigte man durch Säulenchromatographie (Kieselgel, Laufmittel Methylenchlorid/Methanol 93/7). Man isolierte 5,3 g (78 %) Produkt mit Schmp. 61-63°C.

5

Analog läßt sich herstellen:

68. 5-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-benzylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon, Schmp. 144-146°C (Dihydrochlorid)
69. 5-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-cyanoamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon,
70. 5-(2-[exo-6-p-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon,
71. 5-(2-[exo-6-m-Chlor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon,
72. 5-(2-[exo-6-(5-Chlor-thien-2-yl)-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon,
73. 5-(2-[exo-6-Thien-3-yl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon.

Beispiel 74

5-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-(N-methyl-N-phenyl)-amino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon

2,9 g (6,7 mM) 5-(2-[exo-6-p-Fluor-phenyl-3-azabicyclo[3.2.0]heptan-3-yl]-ethyl)-2-phenylamino-3,6-dimethyl-4(3H)-pyrimidinon in 30 ml DMF wurden portionsweise unter gutem Rühren mit 0,21 g (7,0 mM) Natriumhydrid (80 %) versetzt (exotherme Reaktion). Man ließ noch 0,3 h bei 70°C nachrühren und fügte anschließend 1,0 g (7,0 mM) Methyljodid hinzu. Man ließ die Reaktionsmischung 2 h bei 90°C nachrühren und engte danach im Vakuum ein. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Methyl-t-butyl-ether verteilt (pH = 10) und die wäßrige Phase zweimal mit Methyl-t-butyl-ether nach-

26

extrahiert. Trocknen und Einengen der organischen Phasen lieferte 1,2 g (40 %) Produkt, Schmp. 115-117°C (Hydrochlorid x 2H₂O).

5

10

15

20

25

30

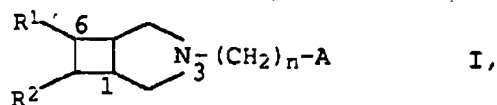
35

40

45

Patentansprüche

1. N-substituierte 3-Azabicyclo(3.2.0)-heptan-Derivate der
5 Formel I



10

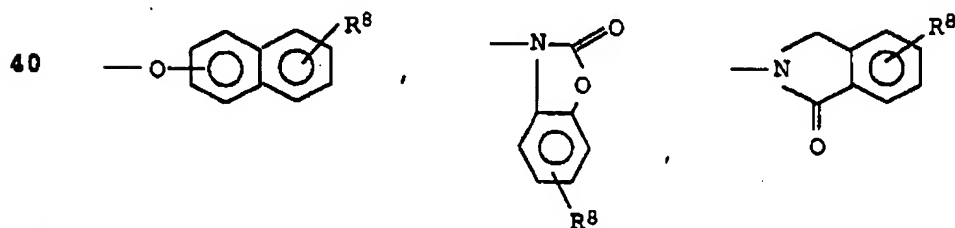
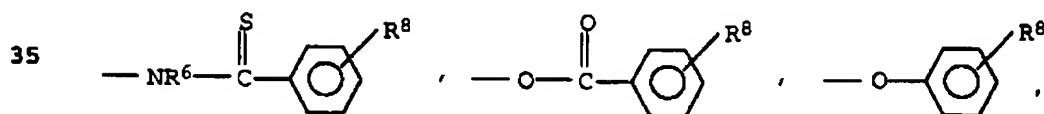
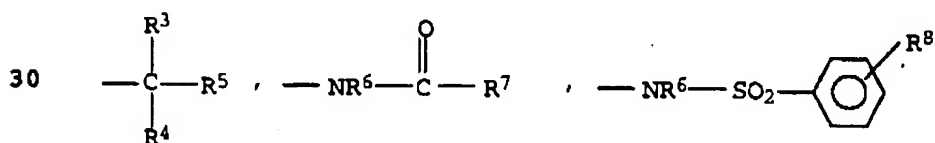
worin

- 15 R^1 eine gegebenenfalls durch Halogenatome, C_1 - C_4 -Alkyl, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_1 - C_4 -Alkoxy-, Amino-, Monomethylamino-, Dimethylamino-, Cyano- oder Nitrogruppen mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Thienylgruppe bedeutet,

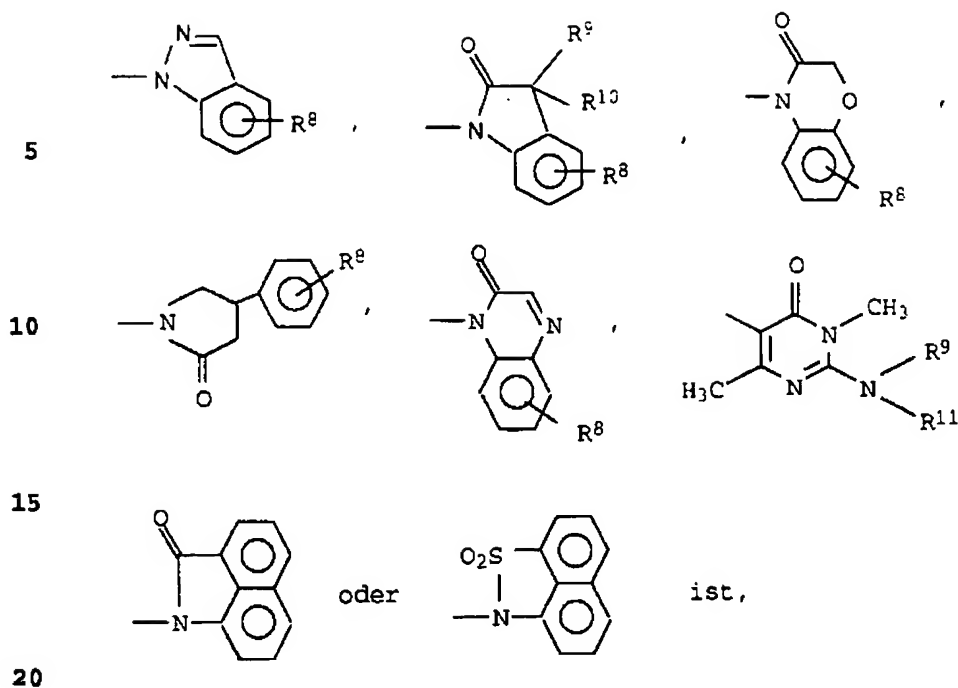
- 20 R^2 ein Wasserstoffatom oder eine gegebenenfalls durch Halogen, Methoxy, Hydroxy oder Amino substituierte Phenylgruppe ist,

- 25 n die Zahl 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

- A ein Wasserstoffatom oder einer der Reste



28



- 25 R^3 ein Wasserstoffatom oder einen Hydroxyrest darstellt,
 R^4 ein Wasserstoffatom bedeutet oder
 R^3 und R^4 zusammen ein Sauerstoffatom darstellen,
 R^5 eine gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituierte Thienyl- oder Naphthylgruppe bedeutet,
- 30 R^6 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe darstellt,
- 35 R^7 eine durch Fluor, Chlor, Hydroxy oder Methoxy disubstituierte oder durch Amino, C_{1-4} -Alkylamino oder Di- C_{1-4} -alkylamino monosubstituierte Phenylgruppe oder eine gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Nitro substituierte Thienyl-, Naphthyl-, Benzofuryl-, Benzothienyl-, Indolyl-, N-Methylindolyl- oder Indenylgruppe oder eine C_3 - bis C_6 -Cycloalkylgruppe bedeutet,
- 40 R^8 Wasserstoff, Fluor, Chlor, C_{1-4} -Alkyl, Methoxy oder Amino bedeutet,
- R^9 Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt und
- R^{10} Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt oder
- 45 R^9 und R^{10} zusammen mit dem Ring-C-Atom einen Spirocyclopropanring darstellen,

29

Rⁱⁱ einen gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituierten Phenyl- bzw. Benzylrest oder eine Cyanogruppe darstellt,

5 und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren.

2. N-substituierte 3-Azabicyclo[3.2.0]heptan-Derivate der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

10

15

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 94/03910

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D209/52 A61K31/40 C07D409/04 C07D209/90 C07D403/06
C07D409/06 C07D405/06 C07D403/04 C07D413/06 C07D209/46
C07D209/96 C07D409/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 18480 (BASF AG) 29 October 1992 see claims	1,2
P,X	DE,A,42 19 973 (BASF AG) 23 December 1993 cited in the application *see the whole document*	1,2
P,X	WO,A,94 00458 (BASF AG) 6 January 1994 *see the whole document*	1,2



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 1995

Date of mailing of the international search report

27. 01. 95

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Bijlen, H

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/03910

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9218480	29-10-92	DE-A- 4112353	22-10-92
		CA-A- 2107665	17-10-92
		EP-A- 0580644	02-02-94
		JP-T- 6506920	04-08-94
DE-A-4219973	23-12-93	WO-A- 9400431	06-01-94
WO-A-9400458	06-01-94	DE-A- 4243287	23-12-93
		AU-B- 4323893	24-01-94
		CN-A- 1087341	01-06-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03910

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07D209/52 A61K31/40 C07D409/04 C07D209/90 C07D403/06
C07D409/06 C07D405/06 C07D403/04 C07D413/06 C07D209/46
C07D209/96 C07D409/14

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,92 18480 (BASF AG) 29. Oktober 1992 siehe Ansprüche	1,2
P,X	DE,A,42 19 973 (BASF AG) 23. Dezember 1993 in der Anmeldung erwähnt * das ganze Dokument *	1,2
P,X	WO,A,94 00458 (BASF AG) 6. Januar 1994 * das ganze Dokument *	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Januar 1995

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

27. 01. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Van Bijlen, H

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/03910

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO-A-9218480	29-10-92	DE-A- 4112353	22-10-92
		CA-A- 2107665	17-10-92
		EP-A- 0580644	02-02-94
		JP-T- 6506920	04-08-94
DE-A-4219973	23-12-93	WO-A- 9400431	06-01-94
WO-A-9400458	06-01-94	DE-A- 4243287	23-12-93
		AU-B- 4323893	24-01-94
		CN-A- 1087341	01-06-94

THIS PAGE BLANK (USPTO)